

# Et kontrolleret forsøg for at undersøge virkningsgraden af behandling med rødt og nær-infrarødt lys inden for patienttilfredshed, reduktion af fine linjer, rynker, ujævn hud samt forøgelse af intradermal kollagentæthed.

Alexander Wunsch,<sup>1</sup> og Karsten Matuschka<sup>2</sup>

## Abstract

**Formål:** Formålet med dette forskningsprojekt var at undersøge sikkerheden og virkningsgraden af to nye lyskilder til brug på store overflader af samt hele kroppen, som giver polykromatisk, non-termisk photobiomodulation (PBM) med sigte på at forbedre hudens fornemmelse og udseende. **Baggrund:** Til nontermisk photoforyngelse er laser- og LED-kilder påvist sikre og effektive. Dog kan lasere og LED give nogle ulemper grundet punktformede (punctiform) emissions-karakteristika og deres snævre spektrale spændvidde. Da de aktive spektra for genopbyggelse og reparation af vævet består af mere end en bølgelængde, undersøgte vi, om det med henblik på genopbyggelse og reparation af huden er nyttigt at anvende et polykromatisk spektrum, som dækker over et bredere spektralt område. **Materialer og metoder:** Et samlet antal på 136 frivillige deltog i dette prospektive, randomiserede og kontrollerede studie. Af disse frivillige blev 113 deltagere, tilfældigt inddelt i fire behandlingsgrupper, behandlet to gange om ugen med enten 611 - 650 nm eller med 570 nm - 850 nm polykromatisk lys (normaliseret til cirka 9 J/cm<sup>2</sup> i området 611 - 650 nm) og blev sammenlignet med kontroller (n=23). **Bestrålingsstyrker og behandlingsvarighed** vekslede i alle behandlingsgrupper. De data, der blev indsamlet ved undersøgelsesstart og efter 30 behandlinger, omfattede blindede evalueringer af kliniske fotografier, ultrasonografiske målinger af kollagentæthed, databehandlet digital profilometri samt en evaluering af patienttilfredshed. **Resultater:** De behandlede testpersoner oplevede en markant forbedring af teintens udseende og fornemmelse, af hudens profilometrisk vurderede ujævnhed og ultrasonografisk målt kollagentæthed. Den blinde kliniske evaluering af fotografierne bekræftede en signifikant forbedring i de behandlede grupper sammenlignet med kontrolgruppen. **Konklusioner:** Bredspektret polykromatisk PBM udviste ikke nogen fordel frem for spektret med kun rødt lys. Dog har begge de nye lyskilder, der ikke tidligere er blevet anvendt til PBM, demonstreret effektivitet og sikkerhed i forbindelse med foryngelse af huden og intradermal øgning af kollagenindholdet sammenlignet med kontrolgruppen.

## Introduktion

At ændre cellefunktionen ved hjælp af et lavt niveau nontermisk LED lys kaldes photobiomodulation (PBM) eller low-level light therapy (LLLT) og er en medicinsk behandlingsmetode af stigende klinisk vigtighed. På grund af kombinationen af en høj indtrængningsgrad i huden og absorbering af komponenter i den respiratoriske kæde er lys i spektret fra 600 til 1300 nm nyttigt for fremmelse af sårheling, vævsreparation og foryngelse af huden. I modsætning til traumatiske ablativ (fx overfladefornyelse med laser) og non-ablativ (fx intenst pulserende lys, IPL) metoder til foryngelse af huden, der skaber en sekundær vævsreparation ved at forårsage en kontrolleret skade i enten epidermis eller dermis, er PBM atraumatisk og undgår det umiddelbart nedbrydende trin ved direkte at stimulere regenerative processer i huden. Virkningsmekanismerne omfatter øget celledeling, -migration og -sammenhæng. Vigtige celletyper for genopbygning af hud og væv er fibroblaster, keratinocytter samt immunceller (mastceller, neutrofiler og makrofager), som kan stimuleres ved hjælp af bestemte bølgelængder med signifikant evne til at trænge ned i vævet. De kendte, alvorlige bivirkninger ved traumatiske hudforyngelses-metoder som inflammation, ubehagelig

smerte samt en længere social isolations-periode, kendes ikke fra PBM; faktisk er PBM med succes blevet benyttet til at mindske almindelige symptomer efter overfladefornyelse med laser og IPL-behandlinger. Foton-emission fra lasere eller LED er gennem de seneste årtier dokumenteret som effektive lyskilder til PBM, hvilket viser, at det ikke er den tekniske type lyskilde, men behandlingsparametre som bølgelængde, bestrålingsstyrke og fluence (: ionstråling), der formodentlig er ansvarlige for virkningerne. Dog kan laser- og LED-lyskilderne indebære nogle ulemper som følge af deres punktformede (punctiforme) emissions-karakteristika og smalle spektrale spændvidde. Fordi det aktive spektrum til vævsfornyelse og reparation består af mere end en bølgelængde, kan det til hudfornyelse og reparation af huden være fordelagtigt at anvende et polykromatisk spektrum, der dækker et bredere område af spektret. Vi undersøgte sikkerhed og virkemåde ved en ny nontermisk non-ablativ, atraumatisk, polykromatisk lav-niveau lysbehandlingsmetode med fokus på en behagelig fornemmelse i huden, forbedret hududseende, intradermal øgning af kollagen og synlig mindskning af fine linjer og rynker i et prospektivt, randomiseret, kontrolleret forsøg, der omfattede 136 testpersoner.

## Materialer og Metoder

### Undersøgelsens deltagere og udformning

Vi gennemførte en randomiseret, kontrolleret klinisk undersøgelse i perioden fra januar 2012 til december 2012. Tabel 1 opsummerer deltagergruppernes karakteristika ved start (t0).

Deltagerne var i alderen fra 27 til 79 år. Inkluderingskriterierne var evnen til selv at kunne betjene det anvendte udstyr, evnen til at forstå behandlingen, en underskrevet samtykkeerklæring samt interesse i længerevarende deltagelse. Udelukkelseskriterier var fysisk og psykisk sygdom, som kunne så tvivl om evnen til samtykke, foregående behandling med rødt lys inden for seks måneder før undersøgelsens start, nylige invasive kosmetiske behandlinger som Botox inden for 12 måneder før undersøgelsens start, aktuelle eller tidligere tilfælde af hudkræft, nuværende hudsygdomme med behov for dermatologisk behandling, aktuell eller planlagt graviditet, amning, tidligere problemer med lysfølsomhed eller nylig indtagelse af medicin, der kan forårsage lysfølsomhed, epilepsi samt tendens til at falde om. Alle deltagere gav skriftligt informeret samtykke til undersøgelsen, som var godkendt af Ethics Committee of the Medical Association (Landesärztekammer) Baden-Württemberg, Stuttgart, Tyskland. Undersøgelsen blev gennemført i overensstemmelse med Helsinki-deklarationen (DoH/Oct2008). Efter deklarationen om informeret samtykke, der efterfulgte undersøgelse af inklusions- og udelukkelseskriterier, fik hver deltager anvist en af fire grupper ved hjælp af en datamatiseret, randomiseret proces. Gruppe 5 var primært rekrutteret fra ansatte hos JK uden

randomisering og tjente som kontrolgruppe. Grupperne 1 til 4 blev behandlet to gange om ugen med i alt 30 behandlinger, begyndende i januar 2012. For at mindske påvirkning fra skiftende årstider blev tidsintervallet for dataindsamling ved studiestart, t15, t30 samt opfølgende undersøgelser begrænset til en måned. Dataindsamlingen ved studiestart blev afsluttet i februar 2012, og alle deltagere afsluttede behandling 30 (t30) i juni 2012.

Kontrolgruppen modtog ikke behandling, da terapien ikke kan blindes, og en falsk lyskilde uden effekt formodentlig ikke eksisterer. De frivillige i kontrolgruppen deltog kun i de kliniske målinger, og indsamling af subjektive parametre som fornemmelse i hud og teint blev ikke gennemført. Grundet de ens spektrale lampekarakteristika for grupperne en og to og grupperne tre og fire blev grupperne en og to slået sammen til vurderingen af mellemtryksslampegruppen (Energizing Light Technology, ELT), mens grupperne tre og fire blev evalueret samlet som lavtryksslampegruppen (Red Light Technology, RLT) for at opnå større gruppestørrelser og dermed højere statistisk værdi. Ikke desto mindre gjorde underinddelingen i grupperne 1-4 det muligt for os at sammenligne resultater baseret på forskellige behandlingsparametre som spektral spredning, bestrålingsstyrke og fluence. Et spørgeskema om brugstolerance blev udfyldt efter hver behandling (t1-t30). Der blev taget digitale fotografier og kliniske målinger, og subjektive spørgeskemaer blev benyttet til vurdering af teint og hudfornemmelse ved undersøgelsens start (t0) og efter 15 (t15) og 30 (t30) behandlinger. Den efterfølgende indsamling af subjektive og kliniske parametre blev gennemført ved t30 + 6 måneder.

Tabel 1: Startkarakteristika (t0) ved testgrupper

	<b>RLT (n=57)</b>	<b>ELT (n=48)</b>	<b>Controls (n=23)</b>
<b>Køn</b>			
Kvinde	49/86.0%	34/70.8%	15/65.2%
Mand	8/14.0%	14/29.2%	8/34.8%
<b>Alder<sup>a</sup></b>	46.2±9.0	48.6±9.8	44.4±10.2
<b>Vægt<sup>a</sup></b>	72.9±15.22	73.4±13.7	73.7±13.4
<b>Ansigtsfarve/Ansigtsfarve ensartethed (subjektiv)<sup>b</sup></b>	4.54±1.92	4.87±2.02	
<b>Følelse i huden (subjektiv)<sup>b</sup></b>	5.33±2.04	5.24±2.18	
<b>Jævnhed af huden<sup>b</sup></b>	15.29±4.20	14.84±4.04	11.79±2.17
<b>Kollagen-intensitet<sup>c</sup></b>	20.40±6.55	18.96±3.54	23.22±7.36
<b>Eksperters rynkevurdering<sup>d</sup></b>			
Ingen/overfladiske eller fine rynker	14/24.6%	17/35.4%	5/21.7%
Moderate rynker	20/35.1%	11/22.9%	6/26.1%
Prominente eller dybe rynker	13/22.8%	11/22.9%	9/39.1%
Ingen flertalsenighed mulig	10/17.5%	9/18.8%	3/13.0%

<sup>a</sup>Værdierne repræsenterer gennemsnit ± SD af t0.

<sup>b</sup>Værdierne repræsenterer gennemsnit ± SD af t0; små tal indikerer gode værdier

<sup>c</sup>Værdierne repræsenterer gennemsnit ± SD af t0; store tal indikerer gode værdier

<sup>d</sup>Flertalsstemme ved tre blinde eksperter, baseret på Modified Fitzpatrick Winkle Scale.

RLT, red light technology; ELT, energizing light technology.

Tabel 2: Karakteristika af behandlingsmaskiner, lyskilder og påføringsparametre

	<b>Behandlingsenhed (gruppe 1 – 4)</b>			
	<b>ELT 2</b>	<b>ELT 30</b>	<b>C 46 sun</b>	<b>CVT/RVT</b>
Teknologi	Energizing light (ELT)	Energizing light (ELT)	Red light (RLT)	Red light (RLT)
Lampetype	Medium pressure	Medium pressure	Low pressure	Low pressure
Behandlingsområde	Partial-body	Full-body	Full-body	Full-body
Behandlingsposition	Semi-reclined	Horizontal	Horizontal	Vertical
Stråling (611–650 nm)	7.1 mW/cm <sup>2</sup>	10.4 mW/cm <sup>2</sup>	5.9 mW/cm <sup>2</sup>	13.3 mW/cm <sup>2</sup>
Samlet stråling (570–850 nm)	42.8 mW/cm <sup>2</sup>	54.8 mW/cm <sup>2</sup>	10.3 mW/cm <sup>2</sup>	23.4 mW/cm <sup>2</sup>
Behandlingsvarighed	20 min	15 min	25 min	12 min
Behandlingsdosis (611–650 nm)	8.5 J/cm <sup>2</sup>	9.4 J/cm <sup>2</sup>	8.9 J/cm <sup>2</sup>	9.6 J/cm <sup>2</sup>
Samlet udsættelse for stråling (570–850 nm)	51.4 J/cm <sup>2</sup>	49.3 J/cm <sup>2</sup>	15.5 J/cm <sup>2</sup>	16.8 J/cm <sup>2</sup>

### Lyskilder

Fire enheder udstyret med to forskellige typer polykromatiske lyskilder (lavtryks- kontra mellemtrykslamper) blev anvendt til gennemførelse af undersøgelsen. Tabel 2 oplister lampeteknologier, lampetyper, behandlingsområde (hele eller dele af kroppen), spektrale værdier, behandlingens længde og behandlingsdoser for de enheder, der er anvendt i denne undersøgelse.

Behandlingsenhederne 2, 3 og 4 bestrålede hele kroppen, dækkende for- og bagside af hoved, hals, torso samt øvre og nedre lemmer på samme tid. Fuldkrops-bestrålingsenhederne 2 og 3 muliggjorde behandling i horisontal position, mens enhed 4 var udformet som en kabine til opretstående behandling. Enhed 1 var udviklet til lokal behandling af ansigt og dekolletéområdet, hvor patienten sad i en stol i halvt tilbagelænet position. Enhederne 1 og 2 var udstyret med mellemtryks-gasudladningslamper i kombination med spektralt selektive reflektorer og tilhørende filtersystemer for at eliminere spektrale emissioner af bølgelængder kortere end 570nm og længere end 850 nm; disse enheder betegnes Energizing Light Technology (ELT). Enhederne 3 og 4 var udstyret med lavtryks-gasudladningslystofrør, der giver en maksimal spektral emission hovedsageligt inden for området 611 nm til 650 nm, kaldet Red Light Technology (RLT). Grundet de forskellige spektrale egenskaber og bestrålingsstyrker definerede vi det spektrale område mellem 611 nm og 650 nm til kalkulationen af behandlings-fluences. Dette bølgelængdevindue omfatter 632.8 nm, som er en central bølgelængde i LLLT og PBM og repræsenterer HeNe-laserens (:helium-neon laserens) dominerende bølgelængde. Fordelingen af spektrale doser for ELT og RLT lyskilderne er vist i Figur 1, med doserne for begge lyskilder normaliseret til 100% for 611 nm – 650 nm området. Behandlingsdoserne forblev for dette spektrale område holdt konstant, mens bestrålingsstyrke og behandlingsvarighed varierede for alle fire behandlingsgrupper for at undersøge gyldigheden af Bunsen-Roscoe Law of Reciprocity inden for de givne parametriske begrænsninger.

Alle enheder udsendte praktisk talt ingen erythemisk UV-stråling (minimum erythema dose ville ikke blive nået selv efter adskillige timers udsættelse, sammenligneligt med UV-emissionen fra lysstofrør til almindelige lamper).

### Målinger

Det primære formål med undersøgelsen var forbedring af subjektiv opfattelse af hudens teint og fornemmelse. De frivillige deltagere blev bedt om at specificere i hvilket

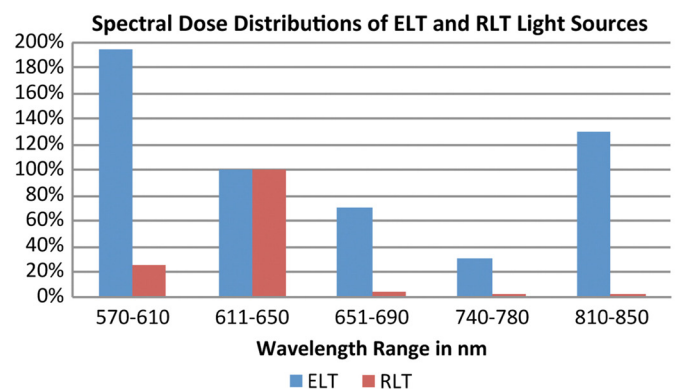
omfang de var enige i de spørgeskemaets udsagn ved at markere en position langs en løbende sort linje på 10 cm mellem to endepunkter, som tjente som en visuel analog skala (VAS). De sekundære mål var forbedring af målingsparametre ved brug af en DermaLab Combo (Cortex Technology, Hadsund, Danmark), et computerbaseret huddiagnosticeringssystem udstyret med en roterende high-resolution ultralyds-målesonde (20 MHz) for bestemmelse af forandringer i intradermal kollagentæthed, målt som en kollagen-intensitetsscore (CIS). Et Primoslite digital fringe projection system (GFM Messtechnik, Berlin, Tyskland) blev benyttet til at måle den objektive aritmetiske ujævnhed (Ra) af hudoverfladen i det periorbitale område (:området omkring øjenhulen).

### Fotografi

De digitale billeder til den blinde rynkevurdering blev taget med et Nikon D5100 kamera udstyret med en Nikkor AF 50 mm 1:1.4 linse (Nikon Corporation, Chiyoda, Tokyo, Japan) og et Walimex RFL-3 ringlys (ring light) (Walser GmbH & Co, KG, Burgheim, Tyskland).

### Resultat af subjektive vurderinger

De subjektive effektivitets-parametre blev selv vurderet ved undersøgelsens start (t0), efter 15 (t15) og 30 (t30) behandlinger og efter t30 + 6 måneder ved hjælp af 10 cm. visuelle analoge skalaer (VAS) hvad angik forbedringerne af teint og hudfornemmelse. Disse parametre blev ikke vurderet i kontrolgruppen.



**FIG. 1.** Fordeling af spektrumsdosis ved energizing light technology (ELT) og red light technology (RLT) lyskilder. Forholdet mellem dosis og bølgelængde ved ELT og RLT lyskilder, normaliseret til spændevinden 611 nm-650nm. Farvede søjler repræsenterer spektrumsdosis i procenttal.

### Vurdering af objektive kliniske parametre

High-resolution ultralydsundersøgelsen af kollagen har muliggjort måling af synlige forandringer i kollagentæthed og numeriske kollagenintensitetscorer (CIS), repræsenterende den intradermale tæthed af kollagene fibre.

### Undersøgernes vurderinger

Tre uafhængige læger, som ikke var bekendt med de kliniske patientdata, analyserede de kliniske fotografier taget ved t0 og t30. Undersøgerne blev instrueret om at placere de tilfældigt ordnede sæt kliniske fotografier taget ved t0 og t30 i en før/efter behandlingsrækkefølge. Rynkedybde ved undersøgelsesstart ifølge Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale (MFWS)12 og graden af rynkereduktion efter behandling skulle vurderes efter sekventering. Undersøgernes votum blev opsummeret efter følgende flertalsregler: hvis to eller tre eksperter afgav samme votum, var den aftalte klassificering det summariske mål; hvis alle tre eksperter stemte forskelligt, var det summariske mål "ingen ændringer".

### Statistiske metoder

Data i tabellerne gives som gennemsnit  $\pm$  standardafvigelser. Sammenligninger af forandringerne i hudfølelse, teint, ujævnhed og kollagenintensitet fra undersøgelsesstart til t30 de fire behandlingsgrupper imellem (intergruppesammenligninger) blev udført ved hjælp af en lineær model med startværdien for hver deltager som kovariant. Forskelle inden for samme gruppe fra undersøgelsesstart til t30 blev vurderet ved hjælp af Mann-Whitney-Wilcoxon-testen. Til sammenligning af rynke-forskelsvurdering grupperne imellem benyttede vi Chi-squared testen. Inden for grupperne testede vi hypotesen om lige sandsynlighed for forbedring og forværring ved hjælp af binomiske tests. Alle tests var tosidede, og p-værdierne  $<0.05$  blev betragtet som statistiske signifikante.

## Resultater

### Patientkarakteristika

Oprindeligt blev 144 frivillige rekrutteret til undersøgelsen. Otte frivillige mødte ikke op til den første aftale efter randomiseringen; derfor endte det samlede antal deltagere i undersøgelsen på 136. Fem frivillige meldte fra til undersøgelsen på grund af manglende mulighed for deltagelse og mangel på tid. En frivillig kunne ikke afslutte behandlingen på grund af behandling med antibiotika, som var et af udelukkelseskriterierne; en frivillig udgik på grund af flytning; og en deltager gik glip af fire behandlinger på grund af et kurophold. Sluttelig gennemførte 128 frivillige behandlingen og det efterfølgende evalueringsforløb, hvoraf 57 blev behandlet med RLT, 48 med ELT, og 23 var kontroller. Deltagerne i RLT- og ELT-grupperne var ens med hensyn til alder, vægt, teint, hudfølelse, hudens ujævnhed og intradermal kollagentæthed. Procentdelen af kvinder var lavere i ELT-gruppen end i RLT-gruppen. Kontrolgruppen havde en anelse højere gennemsnitlig kollagentæthed og et lavere gennemsnit for ujævn hud.

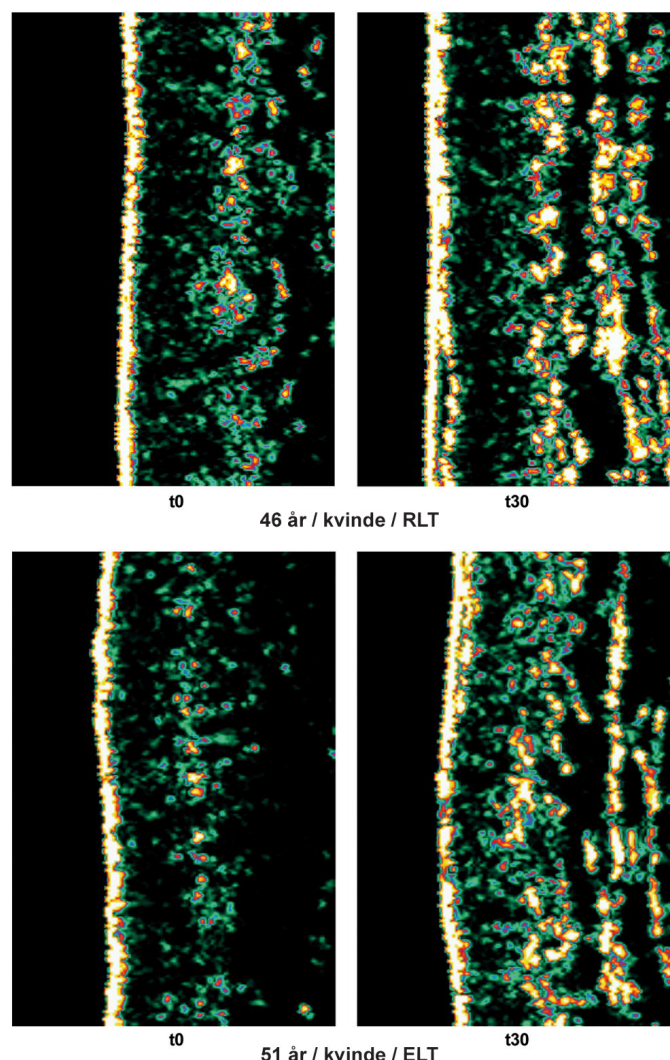
### Ugunstige hændelser

Ingen frivillige udgik som følge af ugunstige hændelser. Der blev ikke registreret nogen alvorlige ugunstige hændelser

under undersøgelsen eller opfølgingsfasen. En frivillig med karprængninger i ansigtet bemærkede en forøget synlighed heraf efter de første behandlinger og besluttede at beskytte de berørte områder mod lyspåvirkning ved at bruge en concealer under resten af behandlingerne. En frivillig oplevede rødmen af arvæv fra en 40 år gammel knæskade, som formodentlig blev aktiveret af ELT 30 behandlingen. Det berørte ar helede fuldstændigt inden for en uge, og behandlingerne fortsattes uden afbrydelse.

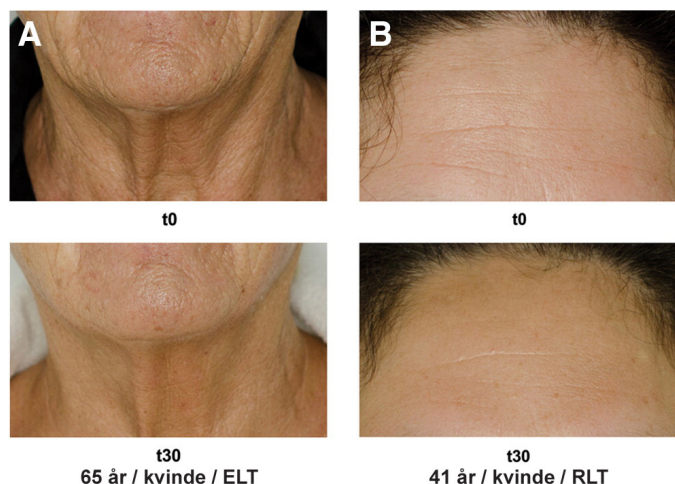
### Vurdering af virkninger

Figur 2 viser to serier af ultrasonografiske scanninger (ultralydsscanninger), der viser øgning af kollagen-tætheden fra t0 til t30 for en deltager i RLT-gruppen og en i ELT-gruppen. Kliniske fotografier viser synlige forandringer i rynker og hudens ujævnhed. Figur 3 giver et eksempel på en testperson i hver behandlingsgruppe og sammenligner status ved undersøgelsesstart (t0) med t30.



Figur 2: Eksempler på kollagen-ultralydsscanning.

**Figur 3:** Eksempler på patientfotografier.



I Tabel 3 er resultaterne af t30-t0 målinger for hver parameter i de forskellige patient-grupper og resultaterne af ekspert-rynkevurderingen opsummeret. Sammenligning inden for gruppen påviste om t30-t0 forskellene havde et gennemsnit på nul for hver patientgruppe for sig.

Indenfor-gruppe sammenligninger, t30-t0: I RLT og ELT grupperne forbedredes teint, hudens fornemmelse, kollagen-intensitetsscoren, hudens ensartethed og rynkestatus signifikant ( $p < 0.001$ ). Tabel 3). Forandring i hudens fornemmelse, hudens teint og ensartethed blev signifikant ( $p < 0.001$  covariance analysis) korelateret med baseline (:ved undersøgelsens start) værdier i alle grupper. I modsætning hertil udviste kontrolpersonerne ingen signifikant forskel i kollagentæthed og signifikant forværring af hudens ensartethed og rynkestatus. Resultaterne beskrives mere detaljeret i Figur 4. Her er målinger ved baseline på x-aksen og den respektive stigning eller mindskelse i t30-værdierne på y-aksen farvekodede for de forskellige behandlingsgrupper. I Figur 4 a, b og d er næsten alle ELT og RLT punkter indsat under baseline x-aksen = 0.00, hvilket indikerer, at hudfornemmelse, hudens teint og ensartethed er forbedret hos næsten alle deltagerne ( $p < 0.001$ ) I Figur

4 c (CIS) er effekten ved baseline ikke signifikant, mens CIS øgningen er signifikant ( $p < 0,001$ ), og værdier over x-aksen indikerer forbedring.

Sammenligning mellem grupperne: For de vigtigste effektivitetsparametre, hudens teint og hudens fornemmelse, var der ingen signifikante forskelle mellem RLT og ELT-grupperne. Kollagentæthed, ensartethed og rynkestatus var signifikant forskellige de tre grupper imellem, som vist i Tabel 3. Der er ingen forskel mellem RLT og ELT-grupperne, men en forskel for begge grupper sammenlignet med kontrol, som vist af de blå punkter i Figur 4 c og d.

Analyse af undergrupperinger: Vi ønskede at vurdere, om de to RLT-behandlingsgrupper og de to ELT-behandlingsgrupper udviste forskellige resultater; derfor sammenlignede vi de to grupper. RLT-undergrupperne havde 25 deltagere, der brugte CVT/RVT, og 32, der brugte C46 sol. Der var ingen forskelle mellem de to grupper angående teint, hudens fornemmelse, hudens ensartethed, kollagentæthed og rynkestatus. Alle disse parametre forbedredes signifikant mellem t0 og t30 (data ikke vist). Vi opnåede meget lignende resultater for de to ELT-grupper, med 27 deltagere i ELT 30 og 21 deltagere i ELT 2.

RLT-gruppen bestod af en lavere procentdel mandlige deltagere sammenlignet med ELT-gruppen og kontrolgruppen. Kønsforskelle angående reaktion på PBM-behandlingen for de primære parametre blev testet inden for hver RLT/ELT/kontrolundergruppe ved hjælp af Man-Whitney U-testen, og vi fandt ingen betydelige forskelle ( $p > 0,1$  for alle tests). At inkludere køn som en yderligere kovariant i kovariansanalysen resulterede i meget ens p-værdier for testene angående sammenligning af undersøgelsesgrupperne end analysen uden køn. Kun for kollagen-øgningen er køn og behandling begge signifikante.

#### Langsigtet opfølgning

De langsigtede resultater blev analyseret for alle deltagere, som var til rådighed for den langsigtede opfølgning i november/december 2012. Et samlet antal på 52 af de 77,

Tabel 3 : Sammenligning af t30 – t0 resultater mellem samt inden for testgrupper

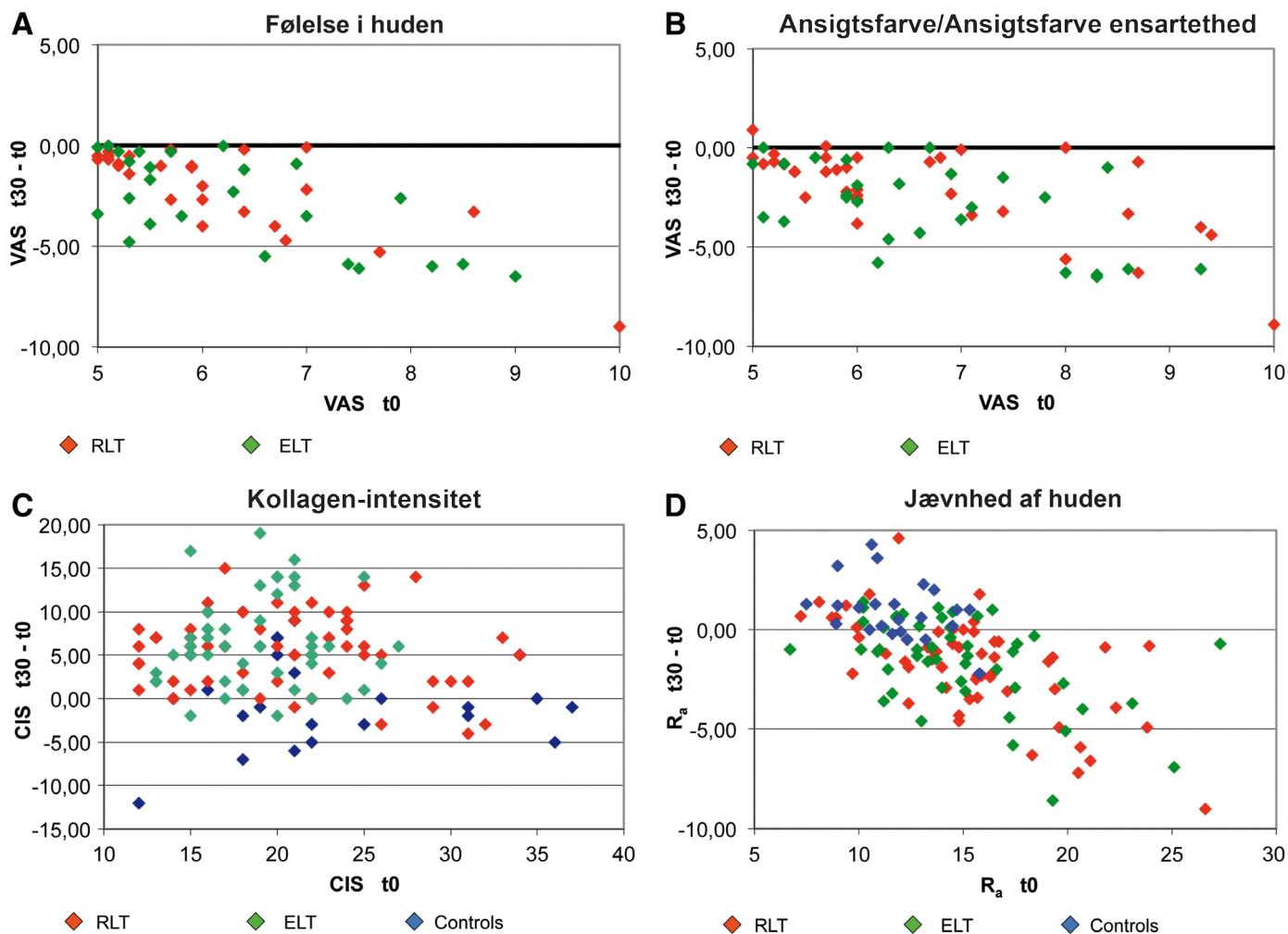
	RLT (n=57)	Within-group p value	ELT (n=48)	Within-group p value	Controls (n=23)	Within-group p value	Between- group p value
Teint (subjektiv) <sup>a</sup>	-1.29±1.98	<0.001	-1.72±2.35	<0.001			0.064
Hudfornemmelse (subjektiv) <sup>a</sup>	-1.01±2.30	<0.001	-1.65±2.17	<0.001			0.167
Overfladejævnhed <sup>a</sup>	-1.79±2.46	<0.001	-1.58±2.22	<0.001	0.95±1.45	0.003	0.003
Score for kollagenintensitet <sup>b</sup>	5.75±4.54	<0.001	6.40±5.17	<0.001	-0.26±5.09	0.84	<0.001
Ekspertvurdering, rynker <sup>c</sup>		<0.001		<0.001		<0.001	<0.001
Bedre	40/69%		36/75%		1/4%		
Samme	8/14%		7/15%		5/22%		
Værre	10/17%		5/10%		17/74%		

<sup>a</sup>Værdierne repræsenterer gennemsnit ± SD af forskellen t30-t0; negative tal indikerer forbedring

<sup>b</sup>Værdierne repræsenterer gennemsnit ± SK af forskellen t30-t0; positive tal indikerer forbedringer

<sup>c</sup>Majoritetsafstemning af tre blinde undersøgere, Chi-squared test til sammenligning mellem grupperne, binomerisk test for sammenligning inden for gruppen.

Analyse af kovarians for mellem-gruppe sammenligninger, one sample Wilcoxon-test for sammeligninger inden for gruppen. RLT, red light technology; ELT, energizing light technology.



**Figur 4:** Resultater for t30-t0. Ændringer t30-t0 (y-akse) er skildret i relation til startværdien t0 på x-aksen. For A, B og D indikerer punkter under x-aksen forbedringer; for C indikerer punkter over x-aksen forbedringer. Red light technology (RLT) og energizing light technology (ELT) t30 - t0 ændringer formindskes med forøget startværdier.

som deltog i den langsigtede opfølgning, gennemførte de 30 behandlinger, 18 deltagere fortsatte til et samlet antal på 45 behandlinger, og 7 deltagere fik i alt 60 behandlinger (t60). For at analysere de langsigtede virkninger testede vi, om t60-målingerne af hudfornemmelse, teint, CIS og Ra var bedre end t0 målingerne for gruppen af deltagere med 30 behandlinger. Alle deltagere havde betydeligt bedre resultater ved t60 (Wilcoxon test  $\leq 0.001$  for hver). t60-t0-forskellene er som følger: gennemsnit: 0,99, SD: 1,95 for hudfornemmelse; gennemsnit -1,00, SD: 2,10 for teint; gennemsnit: 5,10, SD: 7,56 for CIS; og gennemsnit: -0,64, SD: 3,53 for Ra. Som forventet viste disse forskelle lavere effektstørrelser end ved t30. Kun en gruppe på 7 frivillige fortsatte terapien med gode resultater for yderligere 30 behandlinger, som delvist kan skyldes udvælgelseskriterier (: "selection bias"). Derfor må den langsigtede effekt systematisk evalueres ved yderligere undersøgelser. Under opfølgningsperioden blev der ikke registreret tilfælde af forsinkede bivirkninger.

## Diskussion

Brugen af LED-lyskilder med 590, 633 og 830 nm bølglængder for atermisk kun-lysbaseret photorejuvenation er steget hastigt gennem de senere år. Yderligere bølglængder har vist sig effektive til ændring af cellefunktioner, som 570

nm,<sup>13</sup> 620 nm, 680 nm, 760 nm og 820 nm<sup>14</sup>. Behandlingsdoserne varierer signifikant, fra 0.1 J/cm<sup>2</sup> for 590 nm LED-lys med en specifik pulseringssekvens<sup>15</sup> på op til 126 J/cm<sup>2</sup> for 633 nm vedvarende LED-lys<sup>16,17</sup>. Lysets styrke ligger typisk i området 1 - 1000 mW, afhængigt af typen af lyskilde og brugen<sup>1</sup>. Effektivitetsammenligninger for forskellige typer udstyr, lægerne har til rådighed, er ikke forfatterne kendt. Denne undersøgelse er den første prospektive kliniske undersøgelse, der forsker i sikkerheden og virkningsgraden af for nye lyskilder til hudfornyelse og stimulering af dermal kollagensyntese baseret på lavtryks- og mellemtryks-gasudladningslamper. I modsætning til lasere og LEDs tillader disse lyskilder simultan behandling med et skræddersyet spektrum sammensat af adskillige spektrale bånd, der er effektive til PBM. Ved sammenligning med de oprindelige værdier og kontrolgruppen oplevede deltagerne signifikante forbedringer i deres personlige vurderinger af hudfornemmelse og teint, i kliniske resultater vurderet ud fra målinger af kollagentæthed og hudens ensartethed, og i mindskelse af fine linjer og rynker som vurderet af tre blinde undersøgere, der sammenlignede t0 og t30 fotografier.

Tidligere resultater kunne forbinde fibroblast-aktivitet og genopbygnings-processen i den dermale matrix med

en øgning i intradermal kollagentæthed og mindskede ældningstegn<sup>18</sup>. De formodede underliggende mekanismer inkluderer fotostimulering af terminale molekyler i elektrontransportkæden og den følgende øgning af adenosine trifosfat (ATP)-koncentrationen, sammen med den selektive, lysudløste aktivering af vandmolekyler<sup>19</sup>, som således forbedrede den metaboliske udveksling og påvirkede ion-transport-systemerne i cellemembranerne. Detaljerede analyser af genudtryksprofilerne i humane fibroblaster afslørede en påvirkning af lavintensivt rødt lys med en 628 nm bølgelængde på 111 forskellige gener, der er involveret i celledelingsfunktioner som celledeling; celledød; stress-respons; protein-, lipid- og kulhydratstofskeft, mitokondrisk energi-metabolisme; DNA-syntese og reparation; antioxidant-relaterede funktioner; og cyto-skelet- samt celle-celle-interaktions-relaterede funktioner<sup>21</sup>. Reaktive oxygenarter (reactive oxygen species, ROS)'s særlige rolle for at øge fibroblast-fornyelsen og bevægeligheden er for nylig blevet rapporteret og antyder, at en øgning af ROS via fotodynamisk terapi in vitro kan øge de dermale fibroblasters celledelingsfunktioner via særlig mitogen-aktiveret proteinkinase (MAPK), signalveje<sup>22</sup>. Den lysudløste dannelse af frie radikaler i human hud er blevet detaljeret undersøgt og viser, at rødt lys med 620- og 670-nm bølgelængder øger koncentrationen af ROS selv uden indflydelse fra eksterne photosensitizere<sup>23</sup>. Fordi fibroblaster er ansvarlige for kollagenproduktionen i sårheling, den dermale genopbygning og vævsreparation, besluttede vi i vores undersøgelse at fokusere på øget kollagentæthed som en surrogat-markør for fibroblast-aktivitet og fravalgte invasive undersøgelsesmetoder som histologiske analyser af hudbiopsier. Ultrasonografisk kollagen-vurdering er beskrevet som en mulig, non-invasiv metode til overvågning af dermal tæthed under ældningsprocessen<sup>24</sup>.

En rapport om 660-nm bølgelængde laserlys' stimulerende effekt på ar-fibroblaster<sup>25</sup> kunne muligvis forklare den potentielle reaktivering af en over 40 år gammel knæskade, som skete hos en af deltagerne under ELT-behandlingen. Derfor bør PBM's påvirkning af arvæv være genstand for yderligere undersøgelse.

Nogle forfattere understreger vigtigheden af bestemte bølgelængder for optimale resultater 16-18,26-28. I vores undersøgelse var forskellene mellem RLT- og ELT-behandlingerne i de kliniske resultater og i patienttilfredshed ikke signifikante, hvilket indikerer, at trods de spektrale forskelle var begge lyskilder sammenligneligt effektive i forhold til undersøgelsens formål. Yderligere undersøgelser af behandlingsparametrene er nødvendige.

Evalueringen af de kliniske fotografier afslørede en bemærkelsesværdig forværring af fine linjer og rynker fra t0 til t30 hos kontrolgruppen, hvilket ikke var forventet for et forløb over kun 12 uger. En mulig forklaring kan være de årstidsbetingede forskelle i hudens tilstand mellem vinter- og sommerklima og påvirkning af stråling fra solen, idet de kliniske fotografier påviste hudpigmentering som følge af udsættelse for sollys.

Vi observerede en tendens til, at ELT/RLT-behandlingerne førte til bedre resultater hos kvindelige frivillige vedrørende stigningen i kollagentæthed. Dette kønsspecifikke resultat kan muligvis forklares ved fysiologiske forskelligheder mellem mande- og kvindehud 29, 30 hvad angår endokrine niveauer og niveauer for den extracellulære matrix. Dog

bør disse kønsspecifikke forskelle evalueres nærmere i fremtidige undersøgelser.

## Konklusioner

RLT og ELT er behandlingsmetoder til hele kroppen eller større dele heraf til hudforyngelse og forbedring af hudfornemmelse og teint. Brug af RLT og ELT udgør en sikker, non-ablativ, non-termisk, atraumatisk photobiomodulationsbehandling af hudvævet med høj patienttilfredshed. RLT og ELT kan udvide spektret for anti-age behandlinger, der er tilgængelige for patienter, som ønsker en mild og behagelig hudforyngelse, der udelukkende er baseret på lys.

## Anerkendelser

Forfatterne takker Dr. C. Fischer, Heidelberg, for hjælp og rådgivning vedrørende statistisk analyse af vores data. Vi takker ligeledes alle de frivillige for deres deltagelse i denne undersøgelse.

## Finansiering

Denne undersøgelse er fuldt finansieret af JK-Holding GmbH, Windhagen, Tyskland. Alt materiale, lyskilder og evalueringsudstyr blev stillet til rådighed af sponsor.

## Forbehold for inhabilitet

Den ledende undersøger (Alexander Wunsch) fik mandat af og blev aflønnet af sponsor for at gennemføre undersøgelsen. Forfatterne har modtaget aflønning for at planlægge, udføre og evaluere undersøgelsen.

## Referencer

1. H. Chung, T. Dai, S. Sharma, Y.Y. Huang, J. Carroll, and M. Hamblin (2012). The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann. Biomed. Eng.* 40, 516–533.
2. R.R. Anderson, and J.A. Parrish (1981). The optics of human skin. *J. Invest. Dermatol.* 77, 13–19.
3. A.K. Gupta, N. Filonenko, N. Salansky, and D.N. Sauder (1998). The use of low energy photon therapy (LEPT) in venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *Dermatol. Surg.* 24, 1383–1386.
4. D.G. Minatel, M.A. Frade, S.C. Franca, and C.S. Enwemeka (2009). Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies. *Lasers Surg. Med.* 41, 433–441.
5. D. Barolet, C.J. Roberge, F.A. Auger, A. Boucher, and L. Germain (2009). Regulation of skin collagen metabolism in vitro using a pulsed 660 nm LED light source: clinical correlation with a single-blinded study. *J. Invest. Dermatol.* 129, 2751–2759.
6. Y.Y. Huang, A.C.H. Chen, J.D. Carroll, and M.R. Hamblin (2009). Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response* 7, 358–383.
7. R.G. Calderhead (2007). The photobiological basics behind light-emitting diode (LED) phototherapy. *Laser Ther.* 16, 97–108.
8. E. Papadavid, and A. Katsambas (2003). Lasers for facial rejuvenation: A review. *Int. J. Dermatol.* 42, 480–487.
9. J.G. Khoury, and M.P. Goldman (2008). Use of light-emitting diode photomodulation to reduce erythema

- and discomfort after intense pulsed light treatment of photodamage. *J. Cosmet. Dermatol.* 7, 30–34.
10. K.C. Smith (2005). Laser (and LED) therapy is phototherapy. *Photomed. Laser Surg.* 23, 78–80.
  11. H.H. van Breugel, and P.R. Bär (1992). Power density and exposure time of He-Ne laser irradiation are more important than total energy dose in photo-biomodulation of human fibroblasts in vitro. *Lasers Surg. Med.* 12, 528–537.
  12. D. Shoshani, E. Markovitz, S.J. Monsterey, and D.J. Narins (2008). The Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale: A clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment. *Dermatol. Surg.* 34, 85–91.
  13. E.M. Vinck, B.J. Cagnie, M.J. Cornelissen, H.A. Declercq, and D.C. Cambier (2005). Green light emitting diode irradiation enhances fibroblast growth impaired by high glucose level. *Photomed. Laser Surg.* 23, 167–171.
  14. T.I. Karu (2010). Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB Life* 62, 607–610.
  15. R.A. Weiss, D.H. McDaniel, R.G. Geronemus, and M.A. Weiss (2005). Clinical trial of a novel non-thermal LED array for reversal of photoaging: clinical, histologic, and surface profilometric results. *Lasers Surg. Med.* 36, 85–91.
  16. B.A. Russell, N. Kellett, and L.R. Reilly (2005). A study to determine the efficacy of combination LED light therapy (633 nm and 830 nm) in facial skin rejuvenation. *J. Cosmet. Laser Ther.* 7, 196–200.
  17. N.S. Sadick (2008). A study to determine the efficacy of a novel handheld light-emitting diode device in the treatment of photoaged skin. *J. Cosmet. Dermatol.* 7, 263–267.
  18. S.Y. Lee, K.H. Park, J.W. Choi, et al. (2007). A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded, and split-face clinical study on LED phototherapy for skin rejuvenation: Clinical, profilometric, histologic, ultrastructural, and biochemical evaluations and comparison of three different treatment settings. *J. Photochem. Photobiol. B.* 88, 51–67.
  19. L. Santana-Blank, E. Rodríguez-Santana, and K.E. Santana-Rodríguez (2012). Photobiomodulation of aqueous interfaces as selective rechargeable bio-batteries in complex diseases: personal view. *Photomed. Laser Surg.* 30, 242–249.
  20. R.G. Calderhead, J. Kubota, M.A. Trelles, and T. Ohshiro (2008). One mechanism behind LED phototherapy for wound healing and skin rejuvenation: Key role of the mast cell. *Laser Therapy* 17, 141–148.
  21. Y. Zhang, S. Song, C.C. Fong, et al. (2003). cDNA microarray analysis of gene expression profiles in human fibroblast cells irradiated with red light. *J. Invest. Dermatol.* 120, 849–857.
  22. Y.H. Jang, G.B. Koo, J.Y. Kim, Y.S. Kim, and Y.C. Kim (2013). Prolonged activation of ERK contributes to the photorejuvenation effect in photodynamic therapy in human dermal fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 133, 2265–2275.
  23. L. Zastrow, N. Groth, F. Klein, et al. (2009). The missing link-light-induced (280–1,600 nm) free radical formation in human skin. *Skin Pharmacol. Physiol.* 22, 31–44.
  24. D. Crisan, M. Crisan, M. Moldovan, M. Lupsor, and R. Badea (2012). Ultrasonographic assessment of the cutaneous changes induced by topical flavonoid therapy. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 5, 7–13.
  25. C. Webb, M. Dyson, and W.H. Lewis (1998). Stimulatory effect of 660 nm low level laser energy on hypertrophic scar-derived fibroblasts: possible mechanisms for increase in cell counts. *Lasers Surg. Med.* 22, 294–301.
  26. F. Baez, and L.R. Reilly (2007). The use of light-emitting diode therapy in the treatment of photoaged skin. *J. Cosmet. Dermatol.* 6, 189–194.
  27. E.M. Vinck, B.J. Cagnie, M.J. Cornelissen, H.A. Declercq, and D.C. Cambier (2003). Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers Med. Sci.* 18, 95–99.
  28. D.J. Goldberg, S. Amin, B.A. Russell, R. Phelps, N. Kellett, and L.A. Reilly (2006). Combined 633-nm and 830-nm led treatment of photoaging skin. *J. Drugs Dermatol.* 5, 748–753.
  29. P.U. Giacomoni, T. Mammone, and M. Teri (2010). Gender-linked differences in human skin. *J. Dermatol. Sci.* 55, 144–149.
  30. J.H. Oh, Y.K. Kim, J.Y. Jung, et al. (2011). Intrinsic aging- and photoaging-dependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin. *J. Dermatol. Sci.* 62, 192–201.

Address correspondence to:

Alexander Wunsch  
Hirschgasse 11  
69120 Heidelberg  
Germany

E-mail: praxis@alexanderwunsch.de

**Oversat til dansk af :**

Beauty Angel Danmark ApS  
Rollosvej 23  
5200 Odense V  
Tlf. 7027-1500

For original rapport kontakt venligst  
Jacob Høffner på tlf. 7027-1500